

Imunoterapia pri karcinóme prostaty

MUDr. Katarína Rejleková, PhD.

II. onkologická klinika LF UK, Národný onkologický ústav, Bratislava

Karcinóm prostaty sa všeobecne zaraďuje k tzv. imunologicky „studeným“ malignitám s doposiaľ limitovanou odpoveďou na imunoterapiu. Úlohu imunoterapie je však potrebné ešte presne zadefinovať, pretože inkorporácia checkpoint inhibítorov do terapeutických kombinácií sa dnes ukazuje ako sľubná cesta prinášajúca optimizmus aj do liečby karcinómu prostaty. V poslednej dekáde pozorujeme výrazný pokrok v liečbe karcinómu prostaty, pričom jednotlivé terapeutické možnosti výrazne zlepšili prežívanie pacientov s mCRPC, či už moderná antiandrogénna liečba, cielená liečba targetujúca viaceré molekulárne dráhy či rádioterapia. V ére imunoterapie sa ukazuje, že ADT by dokázala zvýšiť odpoveď na blokádu checkpoint inhibítormi, pričom dnes prebiehajú mnohé klinické štúdie, ktoré sa snažia doriešiť práve túto otázku. Viaceré výsledky poukazujú na možnú efektívnu kombináciu terapeutických vakcín či checkpoint inhibítorov s hormonálnou terapiou, rádioterapiou, PARP inhibítormi či chemoterapiou. Prvou terapeutickou vakcínou schválenou v liečbe karcinómu prostaty bol sipuleucel-T, ktorý si našiel svoje uplatnenie v liečbe mCRPC, rovnako ako aj liečba pembrolizumabom pri MSI-H či dMMR progresívneho metastatického karcinómu prostaty. Sôlo checkpoint inhibítory nivolumab, pembrolizumab alebo ipilimumab nepriniesli očakávaný benefit v liečbe CRPC. Dnes však prebiehajú mnohé ďalšie klinické štúdie so sľubnými výsledkami kombinujúce anti PD-1/PD-L1 či anti-CTLA-4 protilátky s DNA vakcínami, či štúdie, ktoré na podklade dát z predklinických štúdií poukazujú na možnú augmentáciu imunitnej odpovede checkpoint inhibítorov v kombinácii s chemoterapiou, rádiopharmaceutikami či PARP inhibítormi. Ukazuje sa, že cieľom možného terapeutického prínosu imunoterapie do liečby CRPC nebude pravdepodobne eradikácia pokročilej choroby, ale skôr návrat k indolentnejšiemu priebehu ochorenia predovšetkým so zameraním na dobrú kvalitu života pacientov s karcinómom prostaty.

Kľúčové slová: karcinóm prostaty, kastročne-rezistentný, imunoterapia

Immunotherapy in prostate cancer

Prostate cancer belongs to immunologically “cold” malignancy with limited response to immunotherapy. The role of immunotherapy in prostate cancer has to be defined, while incorporation of checkpoint inhibitors to therapeutical combinations appear to be a promising way, bringing optimism to the treatment of prostate cancer, as well. In the last decade, huge advances in therapeutical options prolong survival in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC), such as modern androgene deprivation therapy (ADT), targeted therapy or radiotherapy. In the immunotherapy era, promising data show enhanced activity of checkpoint inhibitors in combinations with ADT. Multiple results from clinical studies, point out the possible effectiveness of combinations of checkpoint inhibitors with therapeutical vaccines, hormonal therapy, radiation, PARP inhibitors, or chemotherapy. First therapeutical vaccine, Sipuleucel-T approved for the treatment of mCRPC as well as pembrolizumab in MSI-H or dMMR progressive metastatic castrate-resistant prostate cancer. Nivolumab, pembrolizumab or ipilimumab monotherapy did not bring expectable results in the treatment of unselected mCRPC. On the other hand, promising data with the combinations of anti PD-1/PD-L1 or anti-CTLA-4 antibodies together with DNA vaccines, based on the results of preclinical studies, show possible augmentation of immune response in combination with chemotherapy, radiopharmaceutics or PARP-inhibitors. The therapeutical goal with immunotherapy in prostate cancer, probably will be the modification to indolent course rather than complete eradication of advanced disease, with focusing of good quality of life for patients.

Key words: prostate cancer, castrate-resistant, immunotherapy

Onkológia (Bratisl.), 2020;15(5):351-358

Úvod

Imunoterapia dnes, v 21. storočí, sa stáva efektívnou liečbou pri mnohých malignitách s dlhotrvajúcimi odpoveďami, ako i so zlepšením celkového prežívania pacientov (1). Tumory, ktoré sa vyznačujú značným zápalovým mikroprostredím s výraznou T-bunkovou infiltráciou, vysokou expresiou ligandu programovanej smrti-1 (PD-L1) ako i náložou neoantigénov a sú označované ako tzv. imunologicky „horúce nádory“ (príkladom je melanóm či nemalobunkový karcinóm pľúc), z dôvodu týchto spomínaných charakteristík ich

nádorovej choroby vykazujú výraznejšiu odpoveď na imunoterapiu (2, 3). Neplatí to však univerzálne pre všetky malignity (príkladom je renálny karcinóm), ktorý nespĺňa uvedené charakteristiky, pričom jeho senzitivita na imunoterapiu je značná (4). Primárny karcinóm prostaty sa všeobecne zaraďuje k tzv. imunologicky „studeným nádorom“ s minimálnou T-bunkovou infiltráciou s doposiaľ limitovanou odpoveďou na liečbu checkpoint inhibítormi v monoterapii. Úlohu imunoterapie v liečbe karcinómu prostaty je však potrebné ešte presne zadefinovať (5, 6). Rezistencia na

andogén-deprivačnú liečbu (ADT) a progresia do kastročne-rezistentného ochorenia (CRPC) ostávajú najväčšou terapeutickou výzvou, ktorú dnes ešte stále nedokážeme v mnohých prípadoch priaznivo ovplyvniť. Práve začlenenie checkpoint inhibítorov do terapeutických kombinácií sa dnes ukazuje ako sľubná cesta prinášajúca optimizmus aj do liečby CRPC.

Zaradenie imunoterapie do liečby karcinómu prostaty

Ukazuje sa, že podobne ako iné malignity je aj karcinóm prostaty immuno-

génou chorobou, ktorá dokáže uniknúť spod imunitného dohľadu downreguláciou imunitných buniek, indukciou T-bunkovej apoptózy, sekréciou imunosupresívnych cytokínov či zvýšením počtu regulačných T-lymfocytov (TREG) (7). Avšak ako i pri iných malignitách zostáva presná etiológia aj tohto nádorového ochorenia stále nejasná, pričom niektoré štúdie poukazujú na dôležitosť zápalu, ktorý zohráva úlohu v patogenéze karcinómu prostaty (8).

V poslednej dekáde pozorujeme výrazný pokrok v liečbe karcinómu prostaty, pričom jednotlivé terapeutické možnosti výrazne zlepšili prežívanie pacientov s CRPC, či už moderná antiandrogénna liečba, cielená liečba targetujúca viaceré molekulárne dráhy či rádioterapia. Ukazuje sa, že ADT by dokázala zvýšiť odpoveď na blokádu checkpoint inhibítormi, preto dnes prebiehajú mnohé klinické štúdie, ktoré sa snažia doriešiť túto otázku (9, 10). Viaceré štúdie poukazujú aj na možnú kombináciu terapeutických vakcín, checkpoint inhibítov, hormonálnu terapiu, rádioterapiu, PARP-inhibítory či chemoterapiu. Cieľom možného terapeutického prínosu imunoterapie do liečby CRPC pravdepodobne nebude eradikácia pokročilej choroby, ale skôr návrat k indolentnejšiemu priebehu ochorenia (11). Napriek priaznivým výsledkom imunoterapie pri mnohých malignitách existuje stále veľká časť pacientov, ktorá na túto liečbu neodpovedá, čo poukazuje na komplexnosť a heterogenitu nádorového mikroprostredia ako i imunitnej odpovede konkrétneho pacienta (5, 6, 12, 13). Hľadanie prediktívnych biomarkerov, ktoré by dokázali identifikovať pacientov s karcinómom prostaty, ktorí by benefitovali z imunoterapie, respektíve z kombinujúcich režimov, je dnes v ére personalizovanej medicíny predmetom intenzívneho výskumu. Napriek existujúcej evidencii protinádorovej aktivity anti-PD1/PD-L1 terapie pri mnohých solidných nádoroch, je ich účinnosť u neselektovaných pacientov s karcinómom prostaty vo všeobecnosti nízka (9). Rovnako aj efektivitu anti-CTLA-4 protilátky ipilimumabu v liečbe metastatického CRPC (mCRPC) potrebujeme presne zadefinovať, keďže až finálna analýza veľkej randomizovanej štúdie ipilimumabu s rádioterapiou

priniesla benefit na celkové prežívanie pacientov s mCRPC, kým druhá randomizovaná štúdia so sólo ipilimumabom tento očakávaný benefit nepriniesla (14, 15).

Vývoj imunoterapie pri karcinóme prostaty

Vakcíny

Sipuleucel-T

Sipuleucel-T bola prvá terapeutická vakcína schválená FDA v roku 2010 na liečbu asymptomatických, respektíve minimálne symptomatických pacientov s mCRPC, u ktorých z dôvodu nízkej nádorovej nálože ich choroby sa predpokladali intaktnejšie funkcie imunitného systému pacienta, a tým výraznejší benefit tejto vakcíny. Sipuleucel-T sa vyrába z autológnych periférnych mononukleárov (PBMC), ktoré sa získavajú od pacientov počas leukaferézy. Následne sa PBMC aktivujú rekombinantným proteínom pozostávajúcim z kyslej prostatickej fosfatázy a rastového faktora GM-CSF, pričom po troch dňoch sa aplikujú späť pacientovi. Celkovo sa podávajú tri dávky vakcíny každé dva týždne. Napriek tomu, že mechanizmus účinku sipuleucelu-T nie je presne známy, predpokladá sa jeho efekt v zástave nádorového rastu (16). Zaujímavosť je, že po liečbe sipuleucel-T dochádza k protilátkovej odpovedi s tvorbou ERAS, KLK2 a KRAS protilátok, pričom ich vytvorenie je asociované so zlepšením prežívania týchto pacientov (17). Do pilotnej štúdie fázy 3 (IMPACT) bolo randomizovaných 512 pacientov s mCRPC 2 : 1 na liečbu sipuleucel-T : placebo. Autológná celulórna imunoterapia so sipuleucelom-T dosiahla pozitívne výsledky, s mediánom celkového prežívania (OS) 25,8 mesiaca v porovnaní s placebom 21,7 mesiaca (HR 0,77; P = 0,02), bez signifikantnej diferencie v čase do progresie, v ramene so sipuleucelom-T 3,7 vs. 3,6 mesiaca v ramene s placebom (HR 0,95; P = 0,63). Súčasne u pacientov liečených sipuleucelom-T bola pozorovaná redukcia rizika úmrtia o 22 % (HR 0,78, CI 0,61 – 0,98, P = 0,03). Najčastejšími nežiaducimi následkami boli príznaky imitujúce chrípku (54,1 %), horúčka (29,3 %) a bolesti hlavy (16 %), ktoré u väčšiny pacientov boli len prechodné (18).

Dôležitým zistením pri liečbe sipuleucelom-T je, že nie je pozorovaný pokles PSA, respektíve rádiografická odpoveď metastaticky postihnutých lokalít, takže klasickými dostupnými diagnostickými metódami dnes nedokážeme verifikovať benefit liečby. Na podklade NCCN odporúčani by sa liečba sipuleucelom-T mala zväžiť v skoršej fáze liečby mCRPC, pretože vtedy sa javí ako najvhodnejšia s najväčším benefitom na prežívanie pacientov (19).

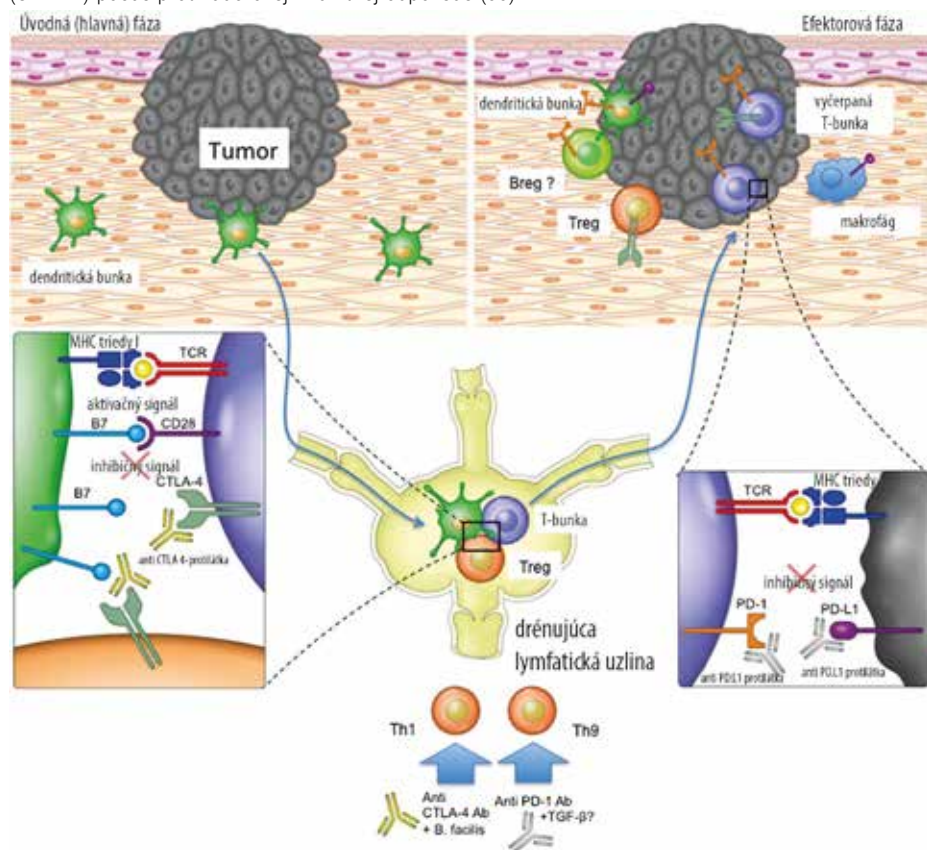
Checkpoint inhibítory v monoterapii

Prebehli viaceré štúdie skúmajúce efektivitu anti-PD-1/PD-L1, ako i anti CTLA-4 protilátok v liečbe mCRPC.

Mechanizmus účinku anti-PD-1/PD-L1 a anti CTLA-4 protilátok

Na pochopenie mechanizmu účinku checkpoint inhibítov je dôležitý fakt, že všetky procesy medzi nádorovou chorobou a imunitným systémom sú dynamické v čase. Cytotoxické CD8⁺ T-ly dokážu rozpoznávať tumor-špecifické antigény, ktoré sú prezentované hlavným histokompatibilným systémom molekúl triedy I (MHC), a následne tak špecificky eliminovať nádorové bunky. Antigen-prezentujúce bunky okrem antigénov na MHC I poskytujú mnohé ďalšie kostimulačné signály potrebné na efektívnu stimuláciu T-ly (CD28, IL-2, mnohé ďalšie) (20). Nádorové bunky sa však rôznymi mechanizmami snažia spod imunitného dohľadu uniknúť procesom nazývaným imunoeditovanie, kedy dokážu znížiť expresiu nádorových antigénov či MHC I (21-24). Alternatívne nádorové bunky unikajú pred imunitným systémom aj využitím mechanizmov tzv. negatívnej spätnej väzby, kedy produkciou inhibičných cytokínov, akými sú aj proteín programovanej smrti 1(PD-1) či s T-lymfocytmi asociovaný proteín 4 (CTLA-4), navodia stav, ktorý telo vyhodnotí ako nadmernú imunitnú odpoveď a na ochranu pred prestrelenou imunopatologickou imunitnou odpoveďou tieto nádorové bunky ostávajú nezlikvidované (25, 26). Inhibičný receptor PD-1 je detegovaný na nádorových bunkách, ako aj tumor-infiltrujúcich lymfocytoch (TIL) a je spojený so zníženou T-bunkovou

Obrázok 1. Úloha proteínu programovanej smrti 1 (PD-1) a s T-lymfocyti-asociovaného proteínu 4 (CTLA-4) počas protinádorovej imunitnej odpovede (33)



odpoveďou (27-31). CTLA-4 navodzuje imunosupresiu cez kostimulačný receptor CD28, čím dochádza k neefektívnej stimulácii T-ly (32). Blokádou CTLA-4 tak dochádza k zastaveniu imunosupresie a k efektívnemu zvýšeniu T-bunkovej odpovede. PD-1 exprimujúce TIL bývajú zablokované ligandom proteínu programovanej smrti 1 (PD-L1) exprimovaným na povrchu nádorových buniek, preto protilátky blokujúce PD-1 signálnu dráhu dokážu efektívne obnoviť imunitnú odpoveď (obrázok 1) (27, 29-31).

Ipilimumab

Efektivita ipilimumabu, anti-CTLA-4 protilátky v liečbe metastatického CRPC (mCRPC), v 2 veľkých randomizovaných štúdiách fázy 3 inkorporovaného tak pred liečbou docetaxelom, ako aj po liečbe docetaxelom, nepriniesla v prvotných výsledkoch očakávaný benefit na celkové prežívanie pacientov, napriek zlepšeniu bezrelapsového prežívania tak i PSA odpovede u časti pacientov (14, 15). V záverečnej analýze Fizaziho et al. (34) štúdie fázy 3 ipilimumabu s rádioterapiou u pacientov s mCRPC po liečbe docetaxelom však bolo preukázané zlep-

šenie i celkového prežívania v ramene s ipilimumabom oproti placebo. Medián OS ipilimumabu bol 11,0 mesiacov oproti mediánu OS v ramene s placebom 10,0 mesiacov (po časových obdobiach HR 0 - 5 mesiacov 1,49, 95 % CI 1,12 - 1,99; HR 5 - 12 mesiacov 0,66, 95 % CI 0,51 - 0,86; HR > 12 mesiacov 0,66, 95 % CI 0,52 - 0,84).

Nivolumab

V štúdií fázy 1, s anti-PD-1 monoklonálnou protilátkou nivolumabom bolo zaradených 17 pacientov s mCRPC, pričom u žiadneho pacienta nebola pozorovaná objektívna odpoveď, hoci jeden zaradený pacient mal trvalý pokles PSA > 50 % (35).

Pembrolizumab

V multiskupinovej štúdií fázy 1b s pembrolizumabom, monoklonálnou protilátkou anti-PD-1, bolo zaradených 23 pacientov s pokročilým mCRPC, pričom 74 % z nich malo ≥ 2 predchádzajúce línie liečby. Percento objektívnych odpovedí sa pohybovalo len na úrovni 17,4 % (95 % CI, 5,0 % - 38,8 %), pričom 4 pacienti dosiahli parciálnu remisiu (PR)

a 8 pacienti stabilizáciu (SD) nádorovej choroby (36). Či toto nízke číslo objektívnych odpovedí súvisí s nízkou PDL-1 expresiou, doposiaľ nie je jasné, napriek tomu vieme, že vo všeobecnosti je táto expresia pri karcinóme prostaty nízka (37). Pritchard et al. (39) síce publikovali, že 12 % pacientov s mCRPC vykazuje mikrosatelitovú instabilitu (MSI) a mutácie mismatch repair génov (MSH2 alebo MSH6) (38), avšak iné štúdie poukazujú na oveľa nižšiu incidenciu MSI pri karcinóme prostaty (2 % - 12 %). Ukazuje sa, že pacienti s mCRPC s MSI-H tumormi by mohli lepšie odpovedať na liečbu sólo checkpoint inhibítormi (NCT02966587). Celkovo prevalencia MMR deficiencie dosahuje pri CRPC 2 - 5 %, pričom dnes máme k dispozícii DNA, respektíve imunohistochemické stanovenie MSI-H i dMMR (40, 41).

Pembrolizumab, anti-PD-1 protilátka, bola v máji 2017 schválená na liečbu pacientov s neresekovateľným, respektíve metastatickým solídnym nádorom s vysokou mikrosatelitovou instabilitou (MSI-H), respektíve mismatch repair-deficienciou (dMMR), ktorí sprogredovali na predchádzajúcej terapii a u ktorých nemáme k dispozícii inú prijateľnú alternatívnu liečebnú možnosť. Odporúčaná dávka pembrolizumabu je 200 mg intravenózne každé 3 týždne do neakceptovateľnej toxicity, respektíve progresie základného ochorenia. Táto terapeutická indikácia zahŕňa rôzne maligne tumory a nie je vyhradená špecificky pre karcinóm prostaty (40, 41) a (42) FDA akcelerovane schválila pembrolizumab v spomínanej indikácii na podklade výsledkov liečby 149 pacientov z 5 klinických štúdií zahŕňajúcich pacientov s MSI-H, respektíve dMMR kolorektálnym (590 pacientov), ako aj non-kolorektálnym karcinómom (559 pacientov) s dosiahnutím objektívnych odpovedí na úrovni 40 % (59/149 pacientov). Do štúdií boli zaradení aj dvaja pacienti s metastatickým CRPC, pričom jeden z nich dosiahol parciálnu remisiu a ďalší pacient stabilizáciu ochorenia počas 9 mesiacov.

V literatúre máme nateraz k dispozícii len limitované dáta pacientov s metastatickým CRPC liečených pembrolizumabom (9, 36, 41, 43). Do štúdie Banga et al. (41) bolo zaradených 86 pacientov

s 12 rôznymi malignitami, medzi ktorými bol jeden pacient s dMMR progresívnym mCRPC (44). Jeho predchádzajúce línie liečby neboli v štúdií špecifikované, pričom tento pacient liečbou pembrolizumabom dosiahol kompletnú remisiu.

V štúdií s anti-PD-1/PD-L1 terapiou u pacientov s MSI-h/dMMR boli zaradení 11 pacienti i s mCRPC, pričom u 6 (54,5 %) z nich bola pozorovaná ≥ 50 % PSA odpoveď (43). Molekulárnou analýzou sa približne u 6,9 % prípadov dokázala biáleická strata CDK12, ktorá je asociovaná so zvýšenou génovou fúziou, náložou neoantigénov, T bunkovou infiltráciou, ako i korelovala ≥ 50 % PSA odpoveďou (2 zo 4 pacientov; 50 %) k anti-PD-1 terapii (46). V tabuľke 1 sú uvedené jednotlivé klinické štúdie s checkpoint inhibítormi v monoterapii.

Štúdia u 48 pacientov s CRPC demonštrovala u 18 (38 %) pacientov ≥ 50 % PSA odpoveď na pembrolizumab. U 4 (8 %) pacientov z nich bola táto odpoveď PSA ≥ 90 %, pričom dvaja vykazovali LR1b mutáciu, jeden pacient MSH2 stratu a súčasne MSI-h tumor ako i vysokú nádorovú nálož (47). V tabuľke 1 sú uvedené jednotlivé klinické štúdie s checkpoint inhibítormi v monoterapii.

Tieto dáta poukazujú na možnú zvýšenú efektívitu anti-PD-1 terapie u pacientov s LRP1b mutáciami, ako i MSI-h/dMMR, CDK 12 stratou, ktoré napriek relatívnej rarite pri CRPC vyžadujú ďalší výskum so zhodnotením týchto zistení.

Experimentálne vakcíny

Napriek tomu, že sa karcinóm prostaty považuje za imunologicky „studený“ nádor, v hľadani najvhodnejších terapeutických ciest sa dnes ukazuje, že inkorporovanie vakcín do liečby mCRPC aktiváciou T bunkovej odpovede môže byť sľubnou cestou. Viaceré DNA vakcíny preukázali na myšiacich modeloch zlepšenie antitumoróznou odpoveď, a preto dnes prebiehajú viaceré klinické štúdie skúmajúce ich efektívitu v kombinácii s PD-1 checkpoint blokádou u pacientov s mCRPC (48–50) (tabuľka 2).

Prostvac, vakcína nasmerovaná na PSA, preukázala síce v niekoľkých štúdiách fázy 2 PSA- špecifickú imunitnú odpoveď, avšak následne v randomizovanej štúdií fázy 3 nepreukázala zlepšenie celkového prežívania u pacientov s mCRPC (51–53). Z akého dôvodu sa v tejto

Tabuľka 1. Klinické štúdie s checkpoint inhibítormi v liečbe karcinómu prostaty

Liek/referencia	Fáza/choroba/(počet pacientov)	Dávka	Výsledky
Ipilimumab (po chemoterapii) (34)	fáza 3, mCRPC/ (celkový počet 799, ipilimumab= 399, placebo = 400)	8 Gy EBRT na 1 kostnú mts, nasledovaná ipilimumab 10 mg/kg al. placebo 4 dávky, následne maintenance každé 3 mes	medián OS 11,2 vs. 10,0 mes (HR, 0,85; P = 0,053)
Ipilimumab (chemoterapia naivní) (14)	fáza 3, mCRPC (celkový počet 602 ipilimumab = 400, placebo = 202)	ipilimumab 10 mg/kg al. placebo každé 3 týž. celkovo 4 dávky, následne maintenance každé 3 mes	medián OS 28,7 vs. 29,7 mes (HR, 1,11; P = 0,3667)
Nivolumab (35)	fáza 1, mCRPC (17)	nivolumab 0,1 – 10 mg/kg i.v. každé 2 týž.	žiadna objektívna odpoveď, 1 pac. trvalý > 50 % pokles PSA
Pembrolizumab (36)	fáza 1, mCRPC (23)	pembrolizumab 10 mg/kg každé 2 týž. do 24 mes	3 pacienti PR (ORR, 13 %) a 9 SD (39 %)
Tremelimumab (45)	fáza 1, BCR (11)	tremelimumab s vysokodávkovaným bikalutamidom	3 pac. s predĺženým PSA-doubling časom

Vysvetlivky: BCR – biochemická rekurencia (PSA-len choroba); EBRT – externá rádioterapia; ORR – celková objektívna odpoveď; PR – partiálna odpoveď; SD – stabilizácia

Tabuľka 2. Experimentálne terapeutické vakcíny – klinické štúdie fázy 2/3

Vakcíny	Typ	Fáza	Štádium choroby	NCT
DCVAC	DC vakcína	3	mCRPC	NCT02111577
Rilimogene galvacirepvac	Poxvirus-vakcína	3	mCRPC	NCT01322490
		2	adjuvantná terapia	NCT02772562
		2	BCR	NCT02649439
		2	aktívne sledovanie	NCT02326805
Aglatimagene besadenovec	onkolytický vírus	3	kuratívna EBRT	NCT01436968
			aktívne sledovanie	NCT02768363
ME TARP	autológna DC vakcína targetujúca TARP	2	BCR	NCT02362451
DC1	alfa-tyt-1-polarizujúci DCs s apoptotickým alogénnym tumorom (LNCaP)	2	BCR	NCT00970203
GX301	4 humánne peptidy telomerázovej reverznej transcriptázy (hTERT) a 2 adjuvanciá	2	mCRPC	NCT02293707
mDC/pDC	tumorózny peptidom-naplnené DCs (myeloidná, plazmacytoidná a ich kombinácie)	2	mCRPC	NCT02692976
ADXS31-142	živé-oslabené rody <i>Listeria monocytogenes</i> enkodujúce PSA fúzané s fragmentom imunostimulantom listeriolysin O proteínom	1/2	mCRPC	NCT02325557
DC vakcína	autológne DCs s mRNA primárneho tumoru, hTERT	1/2	adjuvancia, vysoké riziko PSA relapsu	NCT01197625
Ad5-SGE-REIC/Dkk-3	rekombinantný adenovírus dizajnovaný na zvýšenie intracelulárnej produkcie REIC proteínu	1/2	lokalizovaný karcinóm prostaty	NCT01931046

Vysvetlivky: BCR – biochemický relaps (len PSA-choroba), DC – dendritické bunky

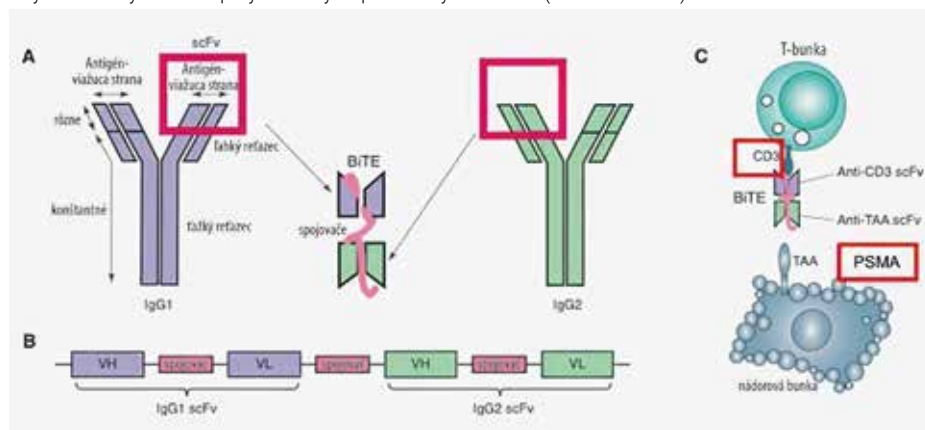
štúdií nenaplnili predtým sľubné výsledky s Prostvac vakcínou sa snaží doriešiť prebiehajúci výskum, ktorý hodnotí vzorky od pacientov s nádejou na identifikovanie možných alternatívnych terapeutických stratégií v budúcnosti. Dnes prebieha i štúdia, ktorá identifikovala zvýšený počet tumor-infiltrujúcich lymfocytov (TIL) po aplikácii Prostvac pri lokalizovanom karcinóme prostaty. Skúmajú sa aj zme-

ny v TREG lymfocytoch aktivovaných T bunkách a PD-L1 expresie, ako i potenciálnej terapeutickú implikáciu tejto vakcíny v budúcnosti (NCT02153918).

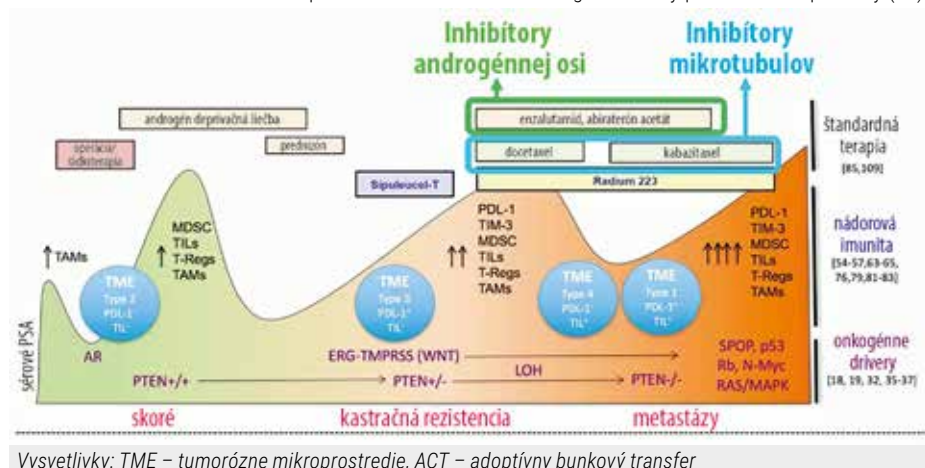
Experimentálne engagery

Na virtuálnom ESMO 2020 dr. Ben Tran prezentoval AMG 160, PSMA-targetujúcu, bišpecifickú s T-bunkovým značkovačom engager-om protilátku

Obrázok 2. Po aktivácii T-lymfocytov (T-ly) BiTE® molekulou T-ly indukujú T-bunkovú proliferáciu a produkciu cytokínov. Apoptóza nádorových buniek, uvoľnenie cytokínov z aktivovaných T-ly, produkcia perforínu a granzýmov umožňuje zacieliť na povrch nádorovej bunky a potenciálne vedie k sériovej lýze mnohých nádorových buniek samotným T-ly. Navyše, trvalá aktivácia cytotoxických T-ly vedie k vytvoreniu polyklonálnych pamäťových buniek (NCT03792841)



Obrázok 3. Kombinácia imunoterapie s cieľnou liečbou na onkogénne dráhy pri karcinóme prostaty (57)



Vysvetlivky: TME – tumorálne mikroprostredie, ACT – adoptívny bunkový transfer

(BiTE®) ako sľubnú cestu imunoterapie u pacientov s mCRPC (NCT03792841) (obrázok 2). Štyridsaťtri pacientov dostalo AMG 160 v monoterapii, pričom 19 pacientov boli stále na liečbe. U 27,6 % pacientov bola potvrdená PSA-odpoveď, u 13,3 % parciálna remisia a u 53,3 % stabilizácia ochorenia. U 41 (95,3 %) pacientov boli pozorované nežiaduce následky, najčastejšie tzv. cytokín-uvolňujúci syndróm, dobre zvládnuteľný premedikáciou kortikoidmi.

Dnes prebiehajú viaceré štúdie s BiTEs, T-bunkovými engager-mi, CAR-T bunkami, ako i konjugátmi protilátka-liečivo a prinášajú možnú novú cestu kombinácií imunoterapie pri mCRPC. PSMA (prostata-špecifický membránový antigén) sa totiž javí ako nádejný target nových terapeutických aj rádiodiagnostických možností.

Vybraté klinické štúdie s T-bunkovými engager-mi:

- kombinácia AMG 160 (BiTE®) +/- pembrolizumab anti-PD-1 (NCT03792841)

či s HPN424, trišpecifickým PSMA-targetujúcim T-bunkovým engager-om (NCT03577028), REGN5678, bišpecifickým PSMA-targetujúcim T-bunkovým engager-om +/- cemiplimabom, anti-PD-1 protilátkou (NCT03972657) ako aj JNJ-63898081, bišpecifickou monoklonálnou protilátkou proti PSMA (NCT03926013).

CAR-T bunková imunoterapia

CAR-T terapia sa dnes stáva revolučnou liečbou, ktorá v liečbe hematologických malignít preukazuje značnú efektívitu (54, 55). Táto tzv. chimerická-antigénová T-bunková adoptívna imunoterapia je založená na ex vivo modifikácii a expanzii pacientových antigén-prezentujúcich buniek (APC), respektíve T-lymfocytoch získaných z periférnej krvi a následne po spracovaní je prinavrátená pacientovi po genetickej modifikácii T-lymfocytov exprimujú-

cich chimerické-antigénové receptory (CAR-T), ktoré dokážu špecificky rozpoznať cieľový antigén a eliminovať tak cieľovú nádorovú bunku (56).

Vybraté klinické štúdie s CAR-T:

- P-PSMA-101 +/- rimiducid (NCT04249947), PSMA-špecifické CAR-T (NCT04053062), duálne PSMA-špecifické/TGFB-rezistentné CAR-T (NCT03089203), ako i mnohé ďalšie (NCT03873805, NCT02744287, NCT03013712).

Kombinačné stratégie

Ďalšou cestou zlepšenia efektivity checkpoint inhibitorov je identifikovanie synergických terapeutických kombinácií (obrázok 3). Početné klinické štúdie skúmajúce mnohé kombinujúce agens sa snažia zrationalizovať tento nový trend v liečbe mCRPC (58). Najsť však optimálne načasovanie, ako i sekvenciu rôznych kombinačných stratégií, ktoré môže výrazne ovplyvniť prognózu pacientov s karcinómom prostaty, nebude určite vôbec jednoduché (tabuľka 3).

Dva faktory sa javia ako najpodstatnejšie na odpoveď na checkpoint inhibitory naprieč mnohými malignitami, a to nádorová mutačná nálož a prozápalový génový profil (59). Primárny karcinóm prostaty je charakterizovaný nízkou mutačnou náložou, rovnako ako i imunologicky studeným génovým profilom (60). Recentné dáta však poukazujú na dôležitý fakt, a to, že epigenetická terapia dokáže pozmeniť génový profil a potenciálne zmeniť odpoveď na checkpoint blokádu. Štúdia fázy 2 skúmajúca efektívitu inhibície histón deacetylázy (HDAC) entinostatom v kombinácii s pembrolizumabom dosiahla u 53 pacientov 19 % celkových objektívnych odpovedí s mediánom trvania odpovede 12,5 mesiaca (61). Tieto sľubné dáta poukazujú na možnú cestu do budúcnosti kombinujúcu epigenetickú moduláciu s checkpoint inhibíciou.

Medzi kombinačné stratégie patrí:

1. kombinácia hormonálnej terapie s imunoterapiou
2. kombinácia PARP-inhibítorov s checkpoint inhibítormi
3. kombinácia chemoterapie s imunoterapiou
4. kombinácia rádioterapie (externá/rádiofarmaceutiká) s imunoterapiou
5. kombinácia vakcín s checkpoint inhibítormi

Kombinácia hormonálnej terapie s imunoterapiou

Ukazuje sa, že androgén-deprivačná liečba dokáže indukovať imunogénnu moduláciu a pravdepodobne tak zvýšiť odpoveď na blokádu checkpoint inhibítormi (62). Dnes prebiehajú viaceré klinické štúdie, ktoré sa snažia doriešiť synergický efekt kastrácie s imunoterapiou (63). Aktuálne prebieha štúdia s enzalutamidom v kombinácii s rilimogene galvacirepvac pri mCRPC (NCT01867333) ako i pri biochemickej rekurencii karcinómu prostaty (NCT01875250).

Štúdia Graffa et al. hodnotila efekt pembrolizumabu po progresii na enzalutamide u 10 pacientov. V čase zaradenia do štúdie musela byť u pacientov dokázaná progresia na enzalutamid (všetci zaradení pacienti museli primárne odpovedať na liečbu enzalutamidom, definovanú poklesom PSA $\geq 50\%$ a v čase zaradenia mať potvrdenú progresiu ochorenia definovanú kritériami 2 Prostate Cancer Working Group, čiže PSA, respektíve dokázanú rádiografickú progresiu bez klinickej progresie). Pacienti nesmeli byť predliečení chemoterapiou v predchádzajúcich líniiach liečby na CRPC, pričom chemoterapia v rámci hormón-senzitívneho ochorenia bola povolená, ako aj liečba abirateronom či sipuleucelom-T v rámci mCRPC pred zaradením do štúdie. U pacientov muselo byť rádiograficky potvrdené aspoň jedno vzdialené metastatické postihnutie s výnimkou postihnutia CNS. Všetci zaradení pacienti pokračovali v liečbe enzalutamidom v dávke 80 – 160 mg počas štyroch kúr pembrolizumabu v dávke 200 mg intravenózne každé tri týždne. V prípade objektívnej odpovede, respektíve stabilizácie ochorenia bol povolený retreatment štyrmi dávkami pembrolizumabom až do progresie ochorenia (9). U troch z 10 zaradených pacientov bola zaznamenaná takmer kompletná PSA odpoveď, pričom u dvoch z nich bola súčasne potvrdená i parciálna rádiografická odpoveď, ktorá zahŕňala jedného pacienta s pečeňovými metastázami. Stabilizácia ochorenia bola pozorovaná u troch pacientov, pričom u štyroch pacientov liečba nepreukázala klinický benefit. Genetickou analýzou bioptických vzoriek z metastatických

Tabuľka 3. Kombinačné stratégie pri karcinóme prostaty

Kombinácie	Ráció	Klinické štúdie
Rádioterapeutikum + vakcína al. checkpoint inhibítormi	bunková smrť → uvoľnenie antigénov	rádium-223 + sipuleucel-T
	↑ inflamácia a sekrécia imunomodulačných cytokínov	rádium-223 + pembrolizumab
		rádium-223 + atezolizumab
Chemoterapia + vakcína al. checkpoint inhibítormi	↓ nádorovej nálože	docetaxel + rilimogene galvacirepvac
	↑ Fas expresie	docetaxel + DCVAC/PCa
	antigénová kaskáda	docetaxel + pembrolizumab
Hormonálna terapia (antiandrogény) + vakcína al. checkpoint inhibítormi	↓ nádorovej nálože	enzalutamid + rilimogene galvacirepvac
	↑ produkcie naivných T- a CD4+ efektorových T- buniek	enzalutamid + pembrolizumab
	↑ PD-L1 expresie (enzalutamid)	
Checkpoint inhibítormi + vakcína al. checkpoint inhibítormi	aktívacia rôznych T-bunkových populácií	Listeria-vakcína + pembrolizumab
	↑ inflamácie	
PARP inhibítormi + checkpoint inhibítormi	DNA poškodenie → uvoľnenie antigénov	olaparib + pembrolizumab
	↑ inflamácie	olaparib + durvalumab

miest bol u jedného z dvoch pacientov s PSA odpoveďou dokázaný MSI-H tumor. Aktuálne prebieha i štúdia, ktorá skúma viaceré kombinácie pri mCRPC zahŕňajúce pembrolizumab s olaparibom, pembrolizumab s docetaxelom a prednizonom, ako aj pembrolizumab s enzalutamidom (NCT02861573).

Kombinácia PARP inhibítormi s checkpoint inhibítormi

Zárodočné mutácie BRCA sa popisujú približne u 5 % mužov s mCRPC, avšak recentné dáta poukazujú na prevalenciu 11,8 % zárodočných mutácií v génoch DNA opravy (64). Štúdia TOPARP-A s olaparibom u 50 pacientov s mCRPC predliečených docetaxelom preukázala u 16 z nich (33 %) odpoveď, pričom u 12 pacientov pretrvávala > 6 mesiacov. Štrnásť (88 %) pacientov zo šestnástich odpovedajúcich mali dokázané mutácie v génoch opravy (65). Preliminárne výsledky štúdie fázy 2 s durvalumabom, anti-PD-L1 monoklonálnej protilátky v kombinácii s PARP-inhibítormi olaparibom, preukázali u 8 z 10 pacientov pokles PSA, pričom u 5 z nich > 50 %. Zaujímavým zistením bolo, že odpovede boli pozorované bez ohľadu na predchádzajúcu liečbu ako i mutačný status v génoch opravy (66) (NCT02484404). Tieto výsledky podporujú i dáta z predklinických štúdií, ktoré poukázali na efektívnosť PARP1 inhibítormi

v supresii aktivity androgénového receptora a následnej zástavy nádorového rastu aj v prípade chýbania BRCA mutácie či DNA-poškodzujúcich agens (67). Zatiaľ nám ešte chýba presné vysvetlenie mechanizmu účinku PARP inhibítormi, ukazuje sa, že imunogénna modulácia (zvýšenie imunogenicity nádoru a následný efekt imunoterapie) by mohla byť spôsobená aj zvýšením mutačnej nálože (formáciou neoantigénov) pri mCRPC.

Kombinácia chemoterapie s imunoterapiou

Pozitívny efekt chemoterapie na imunitný systém je všeobecne známy, pričom predklinické štúdie s docetaxelom preukázali jeho vplyv na zlepšenie antigénovej prezentácie, modulovanie nádorového mikroprostredia či aktivácie antigénovej kaskády, čím potenciovali efekt terapeutických vakcín (68, 69). V súčasnosti viaceré klinické štúdie hodnotia efekt kombinácie docetaxelu tak pri kastračne-senzitívnom (NCT02649855), ako i mCRPC (NCT02115777).

Kombinácia rádioterapie (externá al. rádiofarmaceutiká) s imunoterapiou

Efekt rádioterapie na imunitný systém cez poškodenie DNA či modifikáciu fenotypu nádorových buniek s ich následným lepším rozpoznávaním imunitnými bunkami vedie k zvýšenej

imunitnej odpovedi a smrti nádorových buniek (70). Rádium-223 je nové rádioterapeutikum, ktoré demonštrovalo zlepšenie celkového prežívania u pacientov s mCRPC, pričom v popredí záujmu je jeho možný imunomodulačný efekt v kombinácii s checkpoint inhibítormi (71, 72). Štúdia fázy 1 sa snaží ohodnotiť efekt kombinácie rádia-223 s atezolizumabom pri mCRPC (NCT02814669), ďalšia štúdia skúma kombináciu rádia-223 so sipuleucelom-T (NCT02463799).

Kombinácia vakcín s checkpoint inhibítormi (tzv. imunogénna intenzifikácia)

Dáta z viacerých predklinických štúdií poukazujú na dôležitý fakt, že viaceré terapeutické protinádorové vakcíny dokážu aktivovať viaceré T-bunkové populácie napriek targetovaniu rovnakých antigénov a aj v kombinácii s checkpoint inhibítormi by tak mohli mať synergický účinok (73-75). Štúdia fázy 1/2 s *Listeria*-vektorovou vakcínou v kombinácii s pembrolizumabom aktuálne skúma tento účinok u pacientov s mCRPC (NCT02325557). Prebieha i štúdia fázy 2 skúmajúca kombináciu rilimogene galvacirepvac s ipilimumabom a nivolumabom pred kuratívnu chirurgickú operáciu u pacientov s včasným karcinómom prostaty. Od tejto zaujímavej štúdie sa očakáva, že vyhodnotí možný vplyv kombinácie vakcín s checkpoint inhibítormi na nádorové mikroprostredie, pričom jej hlavným cieľom je zhodnotiť infiltráciu imunitných buniek v nádorovom tkanive pred kuratívnu operáciu (NCT02933255).

Záver

Karcinóm prostaty napriek tomu, že je považovaný za imunologicky „studený“ nádor, je dôkazom toho, že rôzne kombinačné stratégie pravdepodobne dokážu zmeniť nádorové mikroprostredie s aktivovaním T-bunkovej imunity a nájsť tak cestu začlenenia imunoterapie aj do liečby karcinómu prostaty. Konvenčné metódy liečby karcinómu prostaty ako chemoterapia, antiandrogény či rádiofarmaceutiká vykazujú možný proimunogénny efekt a v budúcnosti sa tak môžu stať dôležitou súčasťou mnohých kombinačných režimov s imunote-

rapiou. Výsledky mnohých dnes prebiehajúcich klinických štúdií nám hádam v budúcnosti dajú odpoveď na optimálnu cestu liečby. Celosvetový výskum zameriavajúci sa na lepšie pochopenie biológie, ako i vývoj nových terapeutických možností pre pacientov s pokročilým či agresívnym karcinómom prostaty sa ukazuje sľubnou cestou poskytujúcou novovznikajúce efektívne liečebné kombinácie s checkpoint inhibítormi s priaznivými výsledkami. Rýchlo sa rozvíjajúce technológie next generation sekvenovania, genomika, transkriptomika, digitálna patológia či 3D technológie na štúdium nádorovej biológie, heterogenity ako i bunkovej aktivity v nádorovom mikroprostredí sa ukazujú nádejnými i v ére personalizovanej medicíny pri karcinóme prostaty pri hľadaní najvhodnejších prognostických, ako aj prediktívnych biomarkerov, pretože výzvou je i tektá biopsia, ktorá by dokázala nahradiť tkanivovú biopsiu z ťažko získateľných metastaticky postihnutých lokalít, keďže najčastejším metastaticky postihnutým miestom sú predovšetkým kosti (76, 77).

Literatúra

- Mahoney KM, Atkins MB. Prognostic and predictive markers for the new immunotherapies. *Oncology (Williston Park)*. 2014;28(Suppl 3):39-48.
- Gajewski TF. The Next Hurdle in Cancer Immunotherapy: Overcoming the Non-T-Cell-Inflamed Tumor Microenvironment. *Semin Oncol*. 2015;42(4):663-71.
- Lawrence MS, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature*. 2013;499(7457):214-218.
- Thompson RH, et al. Costimulatory B7-H1 in renal cell carcinoma patients: Indicator of tumor aggressiveness and potential therapeutic target. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(49):17174-9.
- Chen L, Han X. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future. *J Clin Invest*. 2015;125(9):3384-91.
- Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(1):98-106.
- Drake CG, Jaffee E, Pardoll DM. Mechanisms of immune evasion by tumors. *Adv Immunol*. 2006;90:51-81.
- De Marzo AM, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(4):256-69.
- Graff JN, et al. Early evidence of anti-PD-1 activity in enzalutamide-resistant prostate cancer. *Oncotarget*. 2016;7(33):52810-52817.
- Bishop JL, et al. PD-L1 is highly expressed in Enzalutamide resistant prostate cancer. *Oncotarget*. 2015;6(1):234-42.
- Bilusic M, Madan RA, Gulley JL. Immunotherapy of Prostate Cancer: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res*. 2017;23(22):6764-6770.
- Rotte A, Jin JY, Lemaire V. Mechanistic overview of immune checkpoints to support the rational design of their combinations in cancer immunotherapy. *Ann Oncol*. 2018;29(1):71-83.
- Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*. 2017;541(7637):321-330.
- Beer TM, et al. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Ipilimumab Versus Placebo in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(1):40-47.
- Kwon ED, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):700-12.
- Stein WD, et al. Tumor regression and growth rates determined in five intramural NCI prostate cancer trials: the growth rate constant as an indicator of therapeutic efficacy. *Clin Cancer Res*. 2011;17(4):907-17.
- Drake CG. The potential role of antigen spread in immunotherapy for prostate cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2014;12(5):332-4.
- Kantoff PW, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(5):411-22.
- McNeel DG, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of prostate carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2016;4:92.
- Pennock ND, et al. T cell responses: naive to memory and everything in between. *Adv Physiol Educ*. 2013;37(4):273-83.
- Teng MW, et al. From mice to humans: developments in cancer immunoeediting. *J Clin Invest*. 2015;125(9):3338-46.
- Otsuka A, et al. Hedgehog pathway inhibitors promote adaptive immune responses in basal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2015;21(6):1289-97.
- Otsuka A, et al. Hedgehog signaling in basal cell carcinoma. *J Dermatol Sci*. 2015;78(2):95-100.
- Zaretsky JM, et al. Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med*. 2016;375(9):819-29.
- Vinay DS, et al. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol*. 2015;35 Suppl:S185-S198.
- Sarvaria A, Madrigal JA, Saudeumont A. B cell regulation in cancer and anti-tumor immunity. *Cell Mol Immunol*. 2017;14(8):662-674.
- Baitsch L, et al. Exhaustion of tumor-specific CD8(+) T cells in metastases from melanoma patients. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2350-60.
- Curran MA, et al. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(9):4275-80.
- Ahmadzadeh M, et al. Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired. *Blood*. 2009;114(8):1537-44.
- Chapon M, et al. Progressive upregulation of PD-1 in primary and metastatic melanomas associated with blunted TCR signaling in infiltrating T lymphocytes. *J Invest Dermatol*. 2011;131(6):1300-7.
- Saito H, et al. Increased PD-1 expression on CD4+ and CD8+ T cells is involved in immune evasion in gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2013;107(5):517-22.
- Qureshi OS, et al. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4. *Science*. 2011;332(6029):600-3.
- Seidel JA, Otsuka A, Kabashima K. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations. *Front Oncol*. 2018;8:86.
- Fizazi K, et al. Final Analysis of the Ipilimumab Versus Placebo Following Radiotherapy Phase III Trial in Postdocetaxel Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Identifies an Excess of Long-term Survivors. *European Urology*. 2020;07(032).
- Topalian SL, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2443-54.
- Hansen AR, et al. Pembrolizumab for advanced prostate adenocarcinoma: findings of the KEYNOTE-028 study. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1807-1813.

37. Martin AM, et al. Paucity of PD-L1 expression in prostate cancer: innate and adaptive immune resistance. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2015;18(4):325-32.
38. Pritchard CC, et al. Complex MSH2 and MSH6 mutations in hypermutated microsatellite unstable advanced prostate cancer. *Nat Commun.* 2014;5:4988.
39. Chen Y, et al. Defects of DNA mismatch repair in human prostate cancer. *Cancer Res.* 2001;61(10):4112-21.
40. Antonarakis ES, et al. Clinical Significance of Androgen Receptor Splice Variant-7 mRNA Detection in Circulating Tumor Cells of Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated With First- and Second-Line Abiraterone and Enzalutamide. *J Clin Oncol.* 2017;35(19):2149-2156.
41. Le DT, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357(6349):409-413.
42. KEYTRUDA® (pembrolizumab). Merck & Co, Inc., Whitehouse Station, NJ. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125514s040lbl.pdf, Accessed March 15, 2019.
43. Abida W, et al. Analysis of the Prevalence of Microsatellite Instability in Prostate Cancer and Response to Immune Checkpoint Blockade. *JAMA Oncol.* 2019;5(4):471-478.
44. Bang YJ, et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study. *Gastric Cancer.* 2019;22(4):828-837.
45. McNeel DG, et al. Phase I trial of tremelimumab in combination with short-term androgen deprivation in patients with PSA-recurrent prostate cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2012;61(7):1137-47.
46. Wu YM, et al. Inactivation of CDK12 Delineates a Distinct Immunogenic Class of Advanced Prostate Cancer. *Cell.* 2018;173(7):1770-1782 e14.
47. Tucker MD, et al. Pembrolizumab in men with heavily treated metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Cancer Med.* 2019;8(10):4644-4655.
48. Zahm CD, Colluru VT, McNeel DG. Vaccination with High-Affinity Epitopes Impairs Antitumor Efficacy by Increasing PD-1 Expression on CD8(+) T Cells. *Cancer Immunol Res.* 2017;5(8):630-641.
49. Rekoske BT, Olson BM, McNeel DG. Antitumor vaccination of prostate cancer patients elicits PD-1/PD-L1 regulated antigen-specific immune responses. *Oncoimmunology.* 2016;5(6):e1165377.
50. Zahm CD, et al. TLR Stimulation during T-cell Activation Lowers PD-1 Expression on CD8(+) T Cells. *Cancer Immunol Res.* 2018;6(11):1364-1374.
51. McNeel DG, et al. Randomized phase II trial of docetaxel with or without PSA-TRICOM vaccine in patients with castrate-resistant metastatic prostate cancer: A trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E1809). *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(10):2469-74.
52. Kantoff PW, Gulley JL, Pico-Navarro C. Revised Overall Survival Analysis of a Phase II, Randomized, Double-Blind, Controlled Study of PROSTVAC in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(1):124-125.
53. Gulley JL, et al. Phase III Trial of PROSTVAC in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(13):1051-1061.
54. Lee DW, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet.* 2015;385(9967):517-528.
55. Davila ML, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med.* 2014;6(224):224ra25.
56. Titov A, et al. The biological basis and clinical symptoms of CAR-T therapy-associated toxicities. *Cell Death Dis.* 2018;9(9):897.
57. Bryant G, Wang L, Mulholland DJ. Overcoming Oncogenic Mediated Tumor Immunity in Prostate Cancer. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7).
58. Schmidt C. The benefits of immunotherapy combinations. *Nature.* 2017;552(7685):S67-S69.
59. Ayers M, et al. IFN-gamma-related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade. *J Clin Invest.* 2017;127(8):2930-2940.
60. Cristescu R, et al. Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy. *Science.* 2018;362(6411).
61. Johnson ML, Adjei AA. Preliminary results of ENCORE 601, a phase 1b/2, open-label study of entinostat (ENT) in combination with pembrolizumab (pembro) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2016;34(15 Suppl):e20659-e20659.
62. Ardiani A, et al. Combination therapy with a second-generation androgen receptor antagonist and a metastasis vaccine improves survival in a spontaneous prostate cancer model. *Clin Cancer Res.* 2013;19(22):6205-18.
63. Arlen PM, et al. Antiandrogen, vaccine and combination therapy in patients with nonmetastatic hormone refractory prostate cancer. *J Urol.* 2005;174(2):539-46.
64. Pritchard CC, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(5):443-53.
65. Mateo J, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(18):1697-708.
66. Karzai F, et al. A phase II study of the anti-programmed death ligand-1 antibody durvalumab (D; MEDI4736) in combination with PARP inhibitor, olaparib (O), in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol.* 2017;35(162).
67. Schiewer MJ, Knudsen KE. Transcriptional roles of PARP1 in cancer. *Mol Cancer Res.* 2014;12(8):1069-80.
68. Hodge JW, et al. Chemotherapy-induced immunogenic modulation of tumor cells enhances killing by cytotoxic T lymphocytes and is distinct from immunogenic cell death. *Int J Cancer.* 2013;133(3):624-36.
69. Kodumudi KN, et al. A novel chemoimmunomodulating property of docetaxel: suppression of myeloid-derived suppressor cells in tumor bearers. *Clin Cancer Res.* 2010;16(18):4583-94.
70. Finkelstein SE, et al. Combining immunotherapy and radiation for prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2015;13(1):1-9.
71. Parker C, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213-23.
72. Malamas AS, et al. Sublethal exposure to alpha radiation (223Ra dichloride) enhances various carcinomas' sensitivity to lysis by antigen-specific cytotoxic T lymphocytes through calreticulin-mediated immunogenic modulation. *Oncotarget.* 2016;7(52):86937-86947.
73. Boehm AL, et al. Concurrent vaccination with two distinct vaccine platforms targeting the same antigen generates phenotypically and functionally distinct T-cell populations. *Cancer Immunol Immunother.* 2010;59(3):397-408.
74. Fu J, et al. Preclinical evidence that PD1 blockade cooperates with cancer vaccine TEGVAX to elicit regression of established tumors. *Cancer Res.* 2014;74(15):4042-52.
75. Soares KC, et al. PD-1/PD-L1 blockade together with vaccine therapy facilitates effector T-cell infiltration into pancreatic tumors. *J Immunother.* 2015;38(1):1-11.
76. Mehra R, et al. Characterization of bone metastases from rapid autopsies of prostate cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2011;17(12):3924-32.
77. Van Allen EM, et al. Successful whole-exome sequencing from a prostate cancer bone metastasis biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014;17(1):23-7.

MUDr. Katarína Rejleková, PhD.

II. onkologická klinika LF UK, NOÚ
Klenová 1, 833 10 Bratislava
katarina.rejlekova@nou.sk